Aus der IV. Medizinischen Universitätsklinik Berlin
(Direktor: Professor Dr. med. H. Dennig).

Selbstversuche über die alkalisierende Wirkung verschiedener organischer Natriumverbindungen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Lotte-Lore Liebich
aus Saarbrücken

Tag der Promotion: 10. Februar 1940.

VERLAG RUDOLPH PFAU :: BERLIN NW 7

M 453

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Kreuz
Referent: Prof. Dr. Dennig
Korreferent: Prof. Dr. v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die künstliche Beeinflussung des Säure-Basen-Gleichgewichts spielt therapeutisch und experimentell eine große Rolle. In der Therapie wird die künstliche Alkalisierung bei krankhafter Uebersäuerung des Körpers angewandt, z. B. beim diabetischen Koma oder bei Nephritis, um den Säureüberschuß zu kompensieren. Außerdem wird aber auch manchmal eine Ueberalkalisierung des Körpers angestrebt, die für Heilungsprozesse günstig zu sein scheint (Cystitis, Wunden).

Der günstige Einfluß der Alkalisierung auf die körperliche Leistungsfähigkeit wurde von Dennig und Mitarbeitern experimentell nachgewiesen. Sie erklärt sich durch die schnelle Bindung der bei jeder körperlichen Anstrengung vermehrt gebildeten Säure. Durch eine Anhäufung saurer Stoffwechselzwischenprodukte ist sicher die Erschöpfung nach körperlichen Anstrengungen bedingt und kann daher durch künstliche Alkalisierung weit hinausgezögert werden. Es wurden in Alkalose Leistungssteigerungen bis zu 100% gefunden.

Eine Alkalose läßt sich durch eine einseitige Kost mit Basenüberschuß in den Aschebestandteilen, z. B. durch Sojamehl, oder auch durch alkalisierende Salze herbeiführen.

Die alkalisierende Wirkung der meisten Kostformen, außer Soja, ist nur geringfügig, sie reicht für therapeutische Zwecke meist nicht aus und vermag auch keine Leistungssteigerung hervorzurufen. Durch die alkalisierenden Salze läßt sich dagegen eine starke Beeinflussung des Säure-Basen-Haushalts und eine deutliche Leistungsänderung leicht ererichen. Untersuchungen von Dennig, Gottschalk und Teutscher zeigten, daß bei künstlicher Alkalose durch aequivalente Mengen von Natrium bicarbonicum und Natrium citricum das letztere eine etwas stärker alkalisierende Wirkung hatte und sich außerdem durch eine bessere Verträglichkeit, besonders auch bei größeren Gaben auszeichnete.

Herr Professor Thomas (Leipzig) machte uns darauf aufmerksam, daß möglicherweise die Salze der Bernsteinsäure noch besser vertragen werden, als die bisher in den Versuchen benutzten Salze. Die Bernsteinsäure findet sich normalerweise im Stoffwechsel des menschlichen Körpers. Sie ist ein Abbauprodukt der Glutaminsäure, die in allen Proteinen vorkommt.

$CH_2CH(NH_2)COOH \cdot CH_2COOH$ Glutaminsäure

$CH_2COOH \cdot CH_2COOH$ Bernsteinsäure.

Der weitere Abbau der Bernsteinsäure geht über Fumarsäure und Aepfelsäure wahrscheinlich bis zur Milchsäure.

Es war nun zu untersuchen, ob durch aequivalente Mengen von Natrium succinicum eine gleiche Alkalisierung zu erreichen ist, wie es bisher durch Natrium citricum und Natrium bicarbonicum möglich war und ob das bernsteinsaure Salz sich in der Verträglichkeit von den bisher gegebenen Salzen unterscheidet.

Methodik.

Um bei den Versuchen mit alkalisierenden Salzen stets gleiche Bedingungen zu haben, wurde in jeder Versuchsreihe drei Tage lang eine gleiche Kost gegessen. Nach den Nahrungsmitteltabellen von Schall und Heisler wurde eine neutrale Kost zusammengestellt, d. h. saure und basische Aequivalente waren ausgeglichen. (Siehe Tabelle.) Am ersten Tag jeder Versuchsreihe wurde nur die neutrale Kost gegessen, an den beiden folgenden Tagen nahm ich dann das alkalisierende Salz. Dabei führte ich mir täglich, entsprechend der Versuchsanordnung von Gottschalk, 500 Milliaequivalent Basen zu. Diese sind in 42,0 g Natrium bicarbonicum, 59,5 g Natrium citricum und 67 g Natrium succinicum enthalten. Einmal nahm ich zum Vergleich 50 g eines Salzgemisches, wie es schon häufig von Dennig und seinen Mitarbeitern in ihren Versuchen benutzt worden war und das folgende Zusammensetzung hatte:

Natrium citricum	25,0 g
Kalium citricum	7,5 g
Natrium bicarb.	17,5 g.

Dieses Gemisch enthielt gleichfalls etwa 500 Milliaequivalent Basen.

Zur Feststellung der alkalisierenden Wirkung wurden täglich untersucht:

1. Die arterielle Kohlensäurespannung der Alveolarluft. Die Alveolarluft wurde morgens nüchtern nach 15 Minuten völliger körperlicher Ruhe nach der Methode von Haldane und Priestley gewonnen und ihr CO_2-Gehalt bestimmt.

2. Die Ionenazidität des Urins.

Der 24 Stunden Urin wurde gesammelt, mit Thymol-Kristallen versetzt, unter Paraffin aufbewahrt und nach Ablauf von 24 Stunden sofort untersucht. Die Wasserstoffionenkonzentration wurde nach A. Janke und F. Sekera mit dem Stufenphotometer von Pulfrich gemessen.

3. Die Titrationsazidität des Urins (nach Folin-Wu).

25 ccm Harn wurden mit $n/_{10}$ Natronlauge titriert, nachdem eine gleiche Menge gesättigter Calciumoxalatlösung zugesetzt worden war, und das Resultat auf die Gesamtmenge umgerechnet.

4. Der Stickstoffgehalt des Urins (Makro-Kjeldal)

5. Ammoniakgehalt des Urins (nach Folin).

Aus diesen beiden Werten wurde der Stickstoff-Ammoniak-Quotient errechnet.

Das alkalisierende Mittel wurde in drei gleichen Portionen nach den Mahlzeiten in übersättigter Lösung eingenommen.

Ergebnisse.

1. Verträglichkeit:

Die Verträglichkeit und die subjektiven Empfindungen beim Einnehmen der einzelnen Salze waren sehr verschieden. Die Wirkungen des Natrum bicarbonicum waren schon durch die Untersuchungen von Gottschalk und Teutscher bekannt. Etwa 10 Minuten nach dem Einnehmen machten sich Magenschmerzen, ein unangenehmes Völlgegefühl und Aufstoßen bemerkbar, außerdem traten nach ungefähr einer Stunde noch heftige Kopfschmerzen auf. Am zweiten Tag steigerten sich Uebelkeit und Kopfschmerzen weiter, so daß der Versuch abgebrochen werden mußte. Die Magenbeschwerden hielten noch drei Tage an.

Die Wirkungen des Natrium citricum sind auch bereits von Gottschalk beschrieben und von Becker-Freyseng bestätigt worden. Ich nahm täglich 60 g, also 20 g als Einzelgabe. Der Geschmack von Natrium citricum in übersättigter Lösung war sehr scharf und unangenehm. Wenige Minuten nach dem Einnehmen traten Uebelkeit und Brechreiz auf. Diese Beschwerden waren nach dem verhältnismäßig reichlichen Mittagessen gering, erheblich stärker aber nach den kleinen Mahlzeiten. Während einer Versuchsreihe nahm ich am zweiten Tage nur 40 g Natrium citricum, da abends Uebelkeit und Widerwillen gegen das Medikament sehr stark geworden waren. Störend waren auch der Durst und ein stärkeres Unlustgefühl während der Versuchstage. Zweimal trat am folgenden Tage leichter Durchfall auf. Alle diesen unangenehmen subjektiven Empfindungen waren am zweiten Tag stärker als am ersten.

Da Vorversuche über die Höchstdosis des Natrium succinicum nicht vorlagen, began ich mit kleinen Mengen, um die Grenze der

Verträglichkeit festzustellen. Ich konnte bis zu 16 g als Einzelgabe keinerlei unangenehme Wirkungen beobachten, erst bei 20 g spürte ich ein leichtes Druckgefühl in der Magengegend, das aber nur etwa 10 Minuten anhielt. Während der Hauptversuchstage nahm ich 67 g Natrium succinicum, in denen 500 Milliaequivalent Basen enthalten sind. Uebelkeit und Brechreiz traten nicht auf. Der Geschmack von Natrium succinicum war trotz der übersättigten Lösung zwar bitter, aber nicht unangenehm, erregte auch niemals Widerwillen. Durchfall trat während der Versuche mit Natrium succinicum nicht auf. Das Durstgefühl war stark, besonders abends. Das Medikament verursachte am zweiten Tag noch weniger unangenehme Erscheinungen, als am ersten und im Verlaufe der verschiedenen Versuchsreihen kam es zu einer immer besseren Verträglichkeit.

Das Salzgemisch von Natrium und Kalium citricum und Natrium bicarbonicum hatte einen unangenehmen widerlichen Geschmack, was ich zum Teil auf das in ihm enthaltene Geschmackskorrigens, Oleum carvi, zurückführte. Es ergaben sich ähnliche Erscheinungen wie beim Natrium citricum, außerdem machte sich leichtes Aufstoßen bemerkbar. Das Durstgefühl war etwas geringer.

Die Unterschiede in der Verträglichkeit von Natrium citricum und Natrium succinicum wurden durch die Beobachtungen einer zweiten Versuchsperson B. F. bestätigt. Auch hier verursachte Natrium succinicum keinerlei Beschwerden, während nach Natrium citricum am nächsten Tag Durchfall auftrat.

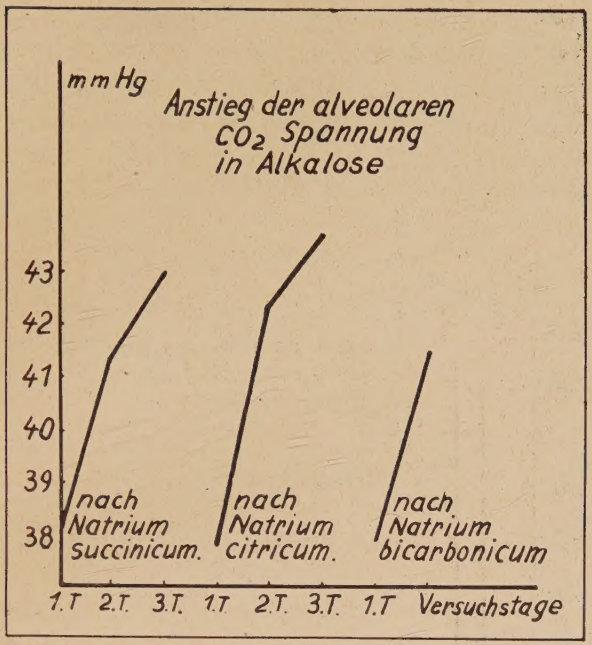
An allen Versuchstagen beobachtete ich prätetanische Erscheinungen wie Kribbeln in den Händen und Einschlafen der Beine. Die von Hoff beschriebene Euphorie in Alkalose konnte ich nicht bestätigen.

2. Objektive Untersuchungen.

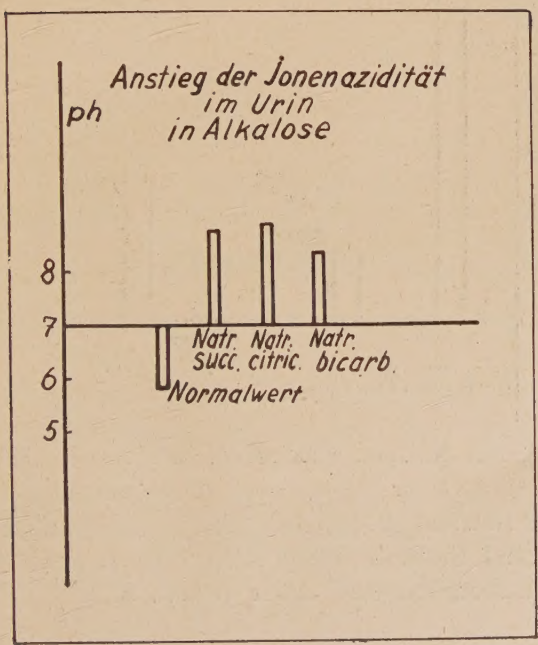
Die objektiven Meßergebnisse an 26 Versuchstagen gehen aus der Uebersichtstabelle hervor und zeigen die Beeinflussung des Säure-Basenhaushalts durch die alkalisierenden Salze. Um den Grad der erreichten Alkalisierung genau zu zeigen und die einzelnen Natrium-Salze in ihrer Wirkung einander gegenüberzustellen, habe ich die Ergebnisse der verschiedenen Messungen in vier Kurven dargestellt.

In Alkalose nimmt bekanntlich die Kohlensäurespannung des Blutes zu. CO_2-Spannung des Blutes und der Alveolarluft ändern sich gleichsinnig. Der Normalwert war fast immer konstant und betrug etwa 38 mm Hg. Nach 42,0 g Natrium bicarbonicum stieg die

Kurve 1.



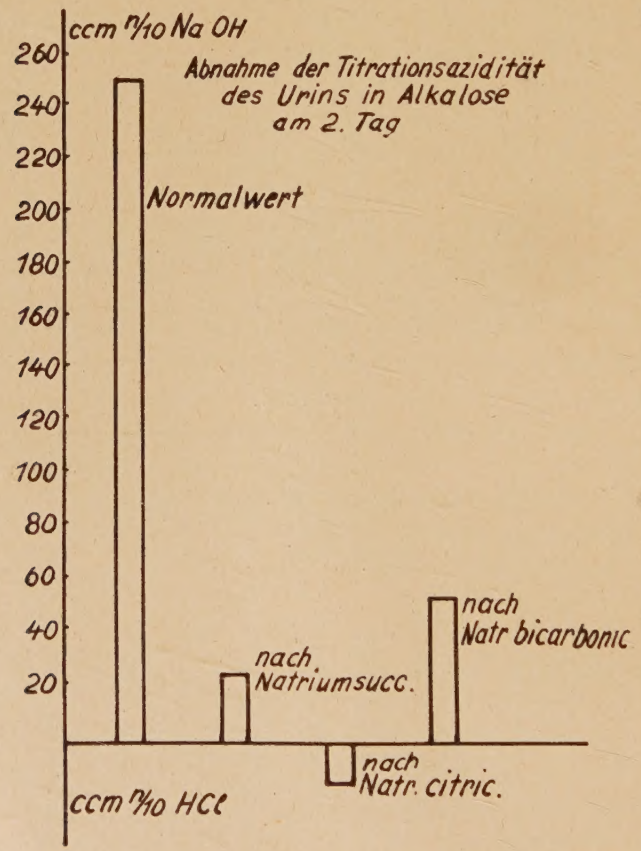
Kurve 2.



CO_2-Spannung am ersten Tag auf 41,44 mm Hg an, nach 59,5 g Natrium citricum am zweiten Tag auf 43,7 mm Hg. Die Aequivalentmenge in 67 g Natrium succinicum führte am zweiten Tag zu einer Erhöhung auf 43 mm Hg (Kurve 1).

Neben der Veränderung der alveolaren CO_2-Spannung zeigt sich die Beeinflussung des Säure-Basen-Haushalts in der Verschieblichkeit der Wasserstoffionenkonzentration im Urin. Die Normalwerte schwankten zwischen p_H = 5,8 und 6,4. Schon am ersten Tage der

Kurve 3.

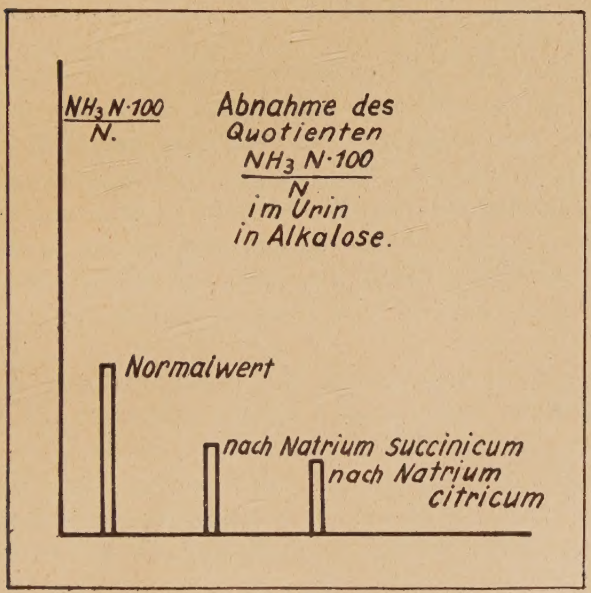


Alkalisierung mit Natrium succinicum konnte ich ein p_H von 8,8 messen, das am zweiten Tag nur noch unwesentlich anstieg. Natrium citricum und Natrium succinicum zeigten einen annähernd gleichen Effekt, während Natrium bicarbonicum nur zu einer Wasserstoffionenkonzentration von 8,34 führte (Kurve 2).

Die Titrationsazidität des 24 Stunden Urins betrug während der Normalversuche 280—310 ccm $n/_{10}$ NaOH. Nach Natrium succinicum und Natrium bicarbonicum war noch eine geringe Titrationsazidität von 22 bzw. 44 vorhanden, während nach Natrium citricum der Harn gegen Phenolphthalein alkalisch reagierte. Die Titration mit $n/_{10}$ HCl ergab eine Azidität von = 1 b, d. h. also einen Basenüberschuß (Kurve 3).

Das Verhältnis von Ammoniakstickstoff zu Gesamtstickstoff im Urin ist gleichfalls ein Zeichen für den Grad der erreichten Alkalose. Normalerweise scheidet die Niere einen großen Teil der Säuren an Ammoniak gebunden aus, das dadurch der Harnstoffsynthese entzogen wird. In Alkalose wird aus dem zur Ausscheidung kommenden

Kurve 4.



Stickstoff weniger Ammoniak gebildet, da keine Säuren mehr gebunden werden müssen und der Quotient $\frac{NH_3N \cdot 100}{N}$ wird kleiner.

Als Normalwert fand ich 2,7—3,4, was den in der Literatur üblichen Angaben entspricht. Nach Natrium succinicum verminderte sich der Quotient bis 1,6 nach Natrium citricum bis 1,4 (Kurve 4).

In Natrium Alkalose findet eine Retention von Wasser in den Geweben statt, die zu einer Gewichtserhöhung führt. Ich fand während der Versuche mit Natrium citricum in drei Tagen eine Gewichtszunahme von 150—400 g, während die Alkalisierung durch Natrium succinicum eine Zunahme von 200—350 g ergab.

Besprechung der Ergebnisse.

Bei aequivalenten Mengen Natrium citricum, Natrium succinicum und Natrium bicarbonicum wirkt das Natrium citricum am stärksten alkalotisch. Ionenazidität und Gesamtazidität des Harns, Stickstoff-Ammoniak-Quotient des Harns und die CO_2-Spannung der Alveolarluft zeigen nach Natrium citricum die stärkste Aenderung nach der basischen Seite hin. Natrium succinicum steht in der alkalisierenden Wirkung dem Natrium citricum nur wenig nach. Geringer ist die durch Natrium bicarbonicum erzielte Alkalose. Die Beobachtung der subjektiven Erscheinungen ergab, daß das in diesen Versuchen zum ersten Mal benutzte bernsteinsaure Natrium am besten verträglich ist. Die unangenehmen Nebenerscheinungen, wie Uebelkeit, Magenbeschwerden, Kopfschmerzen und Durchfall, die sich nach dem Einnehmen von Natrium citricum und bicarbonicum einstellten, und die auch bereits von Gottschalk, Becker und anderen beschrieben sind, habe ich nach Natrium succinicum nicht beobachtet.

Wenn auch die Unterschiede der Messungen nicht sehr groß sind, so treten sie doch bei allen Untersuchungen in der gleichen Richtung auf. Sie scheinen uns daher nicht allein durch Zufallsschwankungen entstanden zu sein. Andererseits sind die subjektiven Erscheinungen sehr deutlich voneinander verschieden. Aus alledem ergibt sich zunächst die Tatsache, daß für die Wirkung auf das Säure-Basen-Gleichgewicht wie für die Verträglichkeit eines Salzes der anorganische Anteil stark ins Gewicht fällt. Wir müssen es noch offen lassen, was im Einzelnen die Bernsteinsäure so gut verträglich macht. Allgemein läßt sich dafür anführen, daß der Organismus schon normalerweise auf den Abbau dieser Säure eingestellt ist, ja sogar ein eigenes Ferment für diesen Vorgang besitzt.

Auf diese Verhältnisse werden jedenfalls weitere Untersuchungen mit alkalisierenden Mitteln Rücksicht zu nehmen haben in der Auswahl ihrer Salzgemische.

Zusammenfassung.

Der Zweck meiner Untersuchungen war, die durch Natrium succinicum zu erreichende Alkalose des Körpers zu verfolgen. Die Wirkungsweise des bernsteinsauren Natriums war mit den bisher von Dennig und seinen Mitarbeitern untersuchten Salzen und Salzgemischen zu vergleichen. Um während der Untersuchungen stets gleiche körperliche Bedingungen zu haben, wurde an allen Versuchstagen die gleiche Kost gegessen. Es wurden eine Reihe von Untersuchungen an Harn und Alveolarluft ausgeführt, die einen Einblick in die Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts gewähren. Ich konnte beoboachten, daß das von mir zum ersten Mal benutzte Natrium succinicum zwar eine etwas geringere alkalisierende Wirkung hat, als Natrium citricum, sich dafür aber durch eine weit bessere Verträglichkeit auszeichnet. Es empfiehlt sich daher Natrium succinicum zu benutzen, wenn man eine künstliche Alkalose herbeiführen will.

Kost mit ausgeglichenem Säure-Basen-Gehalt.

	Kalorien	Milliaequiv. Säure	Milliaequiv. Basen	
100 g Brötchen	270	— 8,1	—	Frühstück
15 g Butter	117,75	— 0,6	—	
200 ccm Kaffee	—	—	—	
20 ccm Milch	13,4	—	+ 0,66	
200 g Kirschen	136	—	+ 8,5	Mittagessen
125 g Rindfleisch	150	—24,6	—	
150 g Kartoffeln	135	—	+ 6,15	
150 g Erbsen	75	—	+ 7,8	
15 g Kokosfett	139,2	— 1,71	—	
250 ccm Milch	167,5	—	+ 8,25	Vesper
50 g Brötchen	135	— 4,05	—	
10 g Butter	78,5	— 0,3	—	
100 g Schwarzbrot	225	— 6,1	—	Abendessen
20 g Butter	157	— 0,8	—	
250 ccm Milch	167,5	—	+ 8,25	
100 g Bananen	100	—	+ 6,6	
	2066,85	—46,26	+46,21	

Wassermenge war freigestellt.
NaCl-Mengen wurde konstant gehalten.

Tabelle 1.

Kost und Medikament	Urin p_H	Titrations-azidität	N g	NH_3N mg	$NH_3N.100$ N	Alv. CO_2 Spannung	Körper-gewicht
Neutrale Kost	5,99	308	9,42	244	2,7	—	52,25 kg
Neutrale Kost	8,34	60	8,84	152	1,7	—	52,30 kg
+ 67 g Natrium succinicum							
Neutrale Kost	8,47	28	10,27	158	1,5	—	52,40 kg
+ 67 g Natrium succinicum							
Neutrale Kost	6,45	270,9	7,73	264	3,4	—	52,30 kg
Neutrale Kost	8,54	66,5	11,10	—	—	—	52,30 kg
+ 59,5 g Natrium citricum							
Neutrale Kost	8,72	26	9,82	125	1,3	—	52,70 kg
+ 59,5 g Natrium citricum							
Normale Kost	4,96	—	—	—	—	—	—
Neutrale Kost	5,87	280	10,20	315	3,1	39,49	54,80 kg
Neutrale Kost	8,76	12	9,74	163	1,67	41,20	54,80 kg
+ 59,5 g Natrium citricum							
Neutrale Kost	8,84	10	9,94	128	1,3	41,98	55,20 kg
+ 59,5 g Natrium citricum							
Neutrale Kost —.....	5,89	324	11,80	308	2,7	39,44	54,50 kg
Neutrale Kost	8,87	18,6	9,83	196	2,0	40,62	54,60 kg
+ 67 g Natrium succinicum							
Neutrale Kost	8,78	16	10,40	132	1,28	40,60	54,90 kg
+ 67 g Natrium succinicum							
Neutrale Kost	—	—	—	—	—	39,44	—
Neutrale Kost	—	—	—	—	—	41,46	—
+ 50 g Salzgemisch							
Neutrale Kost	—	—	—	—	—	40,79	—
Neutrale Kost	—	—	—	—	—	43,08	—
+ 59,5 g Natrium citricum							

Tabelle 2.

Kost und Medikament	Urin p_H	Titrations-azidität	N g	NH_3N mg	$NH_3N.100$ N	Alv. CO_2 Spannung	Körper-gewicht
Neutrale Kost	5,40	273	10,40	338	3,3	39,14	54,55 kg
Neutrale Kost	—	—	—	—	—	42,36	54,60 kg
+ 67 g Natrium succinicum							
Neutrale Kost	8,54	24	9,27	154,9	1,66	43,08	54,80 kg
+ 67 g Natrium succinicum							
Neutrale Kost	5,80	324	8,83	278	3,1	38,83	54,60 kg
Neutrale Kost	—	—	—	—	—	42,36	54,70 kg
+ 59,5 g Natrium citricum							
Neutrale Kost	8,82	16	9,24	128,4	1,4	43,63	54,70 kg
+ 59,5 g Natrium citricum							
Neutrale Kost	5,40	296	9,74	294	—	38,98	—
Neutrale Kost	8,34	47	—	—	—	41,44	—
+ 42 g Natrium bicarbonicum							

Herrn Professor Dr. Dennig danke ich sehr für die Anregung zu dieser Arbeit und Herrn Dr. Becker-Freyseng für seine Mithilfe bei den Untersuchungen.

Literatur.

1. Dennig: Zbl. f. inn. Med. 1932 Nr. 7.
2. Beckmann: Das Säure-Basen-Gleichgewicht und seine Bedeutung für die Therapie. 1931. Carl Marhold, Halle a. S.
3. Dennig, Talbot, Edwards und Dill: Journal of Clinical Investigation IX Nr. 4. 1931.
4. Dennig, Dill und Talbot: Naunyn-Schmiedeberg Archiv 165. 1932.
5. Dennig, Peters und Schneikert: 144 (1932).
6. Dennig, Gottschalk und Teutscher: Naunyn-Schmiedeberg Archiv 174. 1934.
7. Dennig, Becker-Freyseng, Krause und Albath: Naunyn-Schmiedeberg Archiv 186, 1937.
8. Krause, Becker-Freyseng und Gilbricht: Naunyn-Schmiedeberg Archiv 186, 1937.
9. Rona, P.: Praktikum der physiologischen Chemie. Berlin. Verlag J. Springer. 1929.
10. Ragnar Berg, Schall und Heisler: Nahrungsmitteltabellen.
11. A. Janke und F. Sekera: Biochem. Z. 245, 362. 1932.

Lebenslauf.

Ich, Lotte-Lore Liebich, wurde am 23. Februar 1913 als Tochter des Regierungs-Baurats Johannes Liebich und seiner Frau Erna geb. von Halem in Saarbrücken geboren.

Ich besuchte 1 Jahr das Kaiserin-Auguste-Viktoria-Lyzeum in Saarbrücken, 9 Jahre das Lyceum in Bückeburg und 3 Jahre das Realgymnasium in Bückeburg, an dem ich meine Reifeprüfung ablegte. Im Herbst 1932 begann ich mit dem Studium der Medizin, studierte an den Hochschulen Freiburg, Rostock und Berlin und bestand am 8. September 1938 mein Staatsexamen in Berlin mit dem Urteil „gut". Während meines praktischen Jahres arbeitete ich acht Monate an der Universitäts-Nervenklinik in Freiburg i. B. und drei Monate an der IV. Medizinischen Universitätsklinik im Robert-Koch-Krankenhaus in Berlin, wo ich seit meiner Approbation zur Aerztin am 1. August 1939 als Volontärassistentin tätig bin.